

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922

N° 102

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ENCLAVES BASOPHILES

DES LEUCOCYTES POLYNUCLÉÉS NEUTROPHILES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention " MÉDECINE "

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 31 Mars 1922

PAR

Dragoljoub MICHAÏLOVITCH

Né le 3 février 1895, à Zrquenalz (Serbie)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. SABRAZÈS	professeur .	Président
		CRUCHET	professeur .	
		MAURIAC	agréé	Juges
		PERRENS	agréé	

Le candidat répondra aux diverses questions qui lui seront faites
sur l'Enseignement médical



BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ & C^{ie}

139 Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

—
1922

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922

N° 102

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ENCLAVES BASOPHILES

DES LEUCOCYTES POLYNUCLÉÉS NEUTROPHILES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention " MÉDECINE "

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 31 Mars 1922

PAR

Dragoljoub MICHAÏLOVITCH

Né le 3 février 1895, à Zrquenatz (Serbie)

Examinateurs de la Thèse :

{	MM. SABRAZÈS	professeur. <i>Président</i>
	CRUCHET	professeur. {
	MAURIAC	agrégé } <i>Juges</i>
	PERRENS	agrégé }

Le candidat répondra aux diverses questions qui lui seront faites
sur l'Enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ & C^{ie}

139 Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

1922



Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

M. SIGALAS Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD

PROFESSEURS :

MM.	MM.
Clinique interne.....	ARNOZAN
Clinique externe.....	CASSAËT
Pathologie et thérapeutique générales.....	CHAVANNAZ
Clinique d'accouchements.....	VILLAR
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	CRUCHET
Anatomie.....	RIVIÈRE
Anatomie générale et histologie.....	SABRAZÈS
Physiologie.....	PICQUÉ
Hygiène.....	G. DUBREUIL
Médecine légale et déontologie.....	PACHON
Physique biologique et Clinique d'électricité médicale.....	AUCHÉ
Chimie.....	VERGER
Botanique et matière médicale.....	BERGONIÉ
Pharmacie.....	CHELLE
Zoologie et Parasitologie.....	BEILLE
	DUPOUY
	MANDOUL
	Médecine expérimentale.....
	FERRÉ
	Clinique ophtalmologique.....
	LAGRANGE
	Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....
	DENUCÉ
	Clinique gynécologique.....
	BÉGOUIN
	Clinique médicale des maladies des enfants.....
	MOUSSOUS
	Chimie biologique et médicale.....
	DENIGES
	Physique pharmaceutique.....
	SIGALAS
	Pathologie exotique.....
	LE DANTEC
	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
	W. DUBREUIL
	Clinique des maladies des voies urinaires.....
	POUSSON
	Clinique psychiatrique.....
	ABADIE
	Clin. d'oto-rhino-laryngologie.....
	MOURE
	Toxicologie et hygiène appliquée.....
	BARTHE
	M. PRINCETEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie et embryologie.....	N... et N...
Histologie.....	LACOSTE (chargé)
Physiologie.....	DELAUNAY
Anatomie pathologique.....	MURATET
Parasitologie et Sciences naturelles.....	R. SIGALAS (chargé)
Physique biologique et médicale.....	N.
Chimie biologique et médicale.....	RÉCHOU
	N.
	PETGES
	J. CARLES
	MAURIAC
	LEURET
	Médecine générale.....
	DUPERIÉ
	CREYX
	MICHELEAU
	Maladies mentales.....
	PERRENS
	Médecine légale.....
	LANDE
	GUYOT
	Chirurgie générale.....
	ROCHER
	DUVERGEY
	PAPIN
	Obstétrique.....
	PERY
	FAUGÈRE
	Ophthalmologie.....
	TEULIÈRES
	Pharmacie.....
	LABAT
	N.

CHARGÉS DE COURS :

MM.	MM.
Cours de Clinique dentaire.....	CAVALIÉ
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie.....	J. CARLES
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	VENOT
Cours complémentaire d'Accouchements.....	PERY
Cours complémentaire d'Ophtalmologie.....	CABANNES
Cours complémentaire de Puériculture.....	ANDERODIAS
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale.....	SELLIER
Cours complémentaire de démonstrations et préparations pharmaceutiques.....	LABAT
Cours complémentaire de Chimie.....	RANGIER
Cours complémentaire de Vénérologie.....	PETGES
Cours complémentaire de Pathologie interne.....	MAURIAC
Cours complémentaire de Pathologie externe.....	GUYOT
Cours complémentaire d'orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....	ROCHER
Cours complémentaire annexe de prothèse et rééducation professionnelle.....	GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

Trop faible témoignage de mon inaltérable reconnaissance et de ma tendresse filiale.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE AÎNÉ

MILROYÉ S. MICHAILOVITCH

ÉTUDIANT A LA FACULTÉ DE TECHNIQUE DE BELGRADE

VOLONTAIRE, ÉLÈVE ASPIRANT

CHEVALIER DE L'ÉTOILE DE KARAGEORGES

DÉCORÉ DE LA MÉDAILLE D'OR DE LA BRAVOURE MILITAIRE

Tombé au Champ d'honneur

A LA MÉMOIRE DE MES SŒURS DESSANKA ET ROUZICA

A MA FAMILLE

A MONSIEUR CHARLES DELARUE

CONSUL DU ROYAUME DES SERBES, CROATES ET SLOVÈNES

A BORDEAUX

A LA MÉMOIRE DE VICTOR LEYMARIE

PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A MES AMIS — A MES CAMARADES

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE DOCTEUR CASSAËT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Il nous réserva un accueil bienveillant dans son service et guida, avec une sympathie manifeste, nos premiers pas dans l'étude de la médecine.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SABRAZÈS

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET MICROSCOPIE CLINIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui a bien voulu nous inspirer ce travail
et nous accorder une aide illimitée de sa
haute compétence.

Nous lui devons également toute notre
reconnaissance pour le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la présidence de
notre thèse.

AVANT-PROPOS

Le jour où la soutenance de notre thèse va marquer le couronnement de nos études médicales nous ne pouvons pas nous abstenir de manifester bien haut tous nos sentiments de reconnaissance qui, à ce moment, vont vers ceux dont la bonté et la sincère amitié ont fait de notre séjour en France un des plus beaux souvenirs de notre vie.

Nous n'oublierons jamais que c'est grâce au sacrifice des meilleurs fils de ce noble pays que nous pouvons retourner aujourd'hui dans notre patrie libre et agrandie.

Mais nous ne saurions aborder le sujet de notre thèse avant de remercier nos Maîtres de la Faculté de médecine et des Hôpitaux de Bordeaux ; dans leur savant enseignement nous avons admiré toute la grandeur de la science française.

Notre reconnaissance va d'abord vers notre éminent maître M. le Professeur Sabrazès. Pendant nos stages dans son service nous n'avons pas cessé d'admirer son esprit clair et précis et nous garderons le souvenir le plus précieux de la bienveillance qu'il a manifestée pour nous. Il nous a inspiré ce travail et c'est grâce à ses conseils éclairés qu'il a pu être mené à bonne fin. Nous ne saurions trop le remercier de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Il nous est très agréable d'offrir à cette occasion l'hommage de toute notre reconnaissance à MM. les Professeurs Pitres, Arnozan, Chavannaz, Villar, Lagrange, Moure, Denucé, Petges, à qui nous devons une grande partie de notre savoir médical.

Nous prions MM. les Professeurs Bergonié, Pachon, Dubreuil, Carles, Rivière, Creyx, Duvergey, Guyot, Cruchet, Mauriac et

Perrens de bien vouloir accepter ici l'expression de toute notre gratitude pour leur précieux enseignement.

Nous remercions très sincèrement M. le Professeur agrégé Dupérié, pour les notes et les observations qu'il a bien voulu mettre à notre disposition.

Qu'il nous soit permis d'apporter ici un pieux hommage à la mémoire de notre regretté maître M. le Professeur Gentes dont la vie et la mort resteront pour nous un sublime exemple de sacrifice pour la science.

A nos nombreux amis et camarades de Bordeaux, que nous quittons avec regret, nous adressons notre meilleur souvenir.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ENCLAVES BASOPHILES

DES LEUCOCYTES POLYNUCLÉÉS NEUTROPHILES

INTRODUCTION

Dans le courant de l'année 1921, notre maître M. le Professeur Sabrazès nous a conseillé d'étudier, sous sa direction, les petites inclusions des corpuscules basophiles qui ont été signalées de divers côtés dans les leucocytes polynucléés du sang de l'homme.

Nous avons fait tout d'abord un long travail de bibliographie, ainsi que le montrera notre chapitre d'Histoire.

Nous avons étudié ensuite, avec notre maître M. le Professeur Sabrazès, les techniques qui paraissent convenir le mieux pour la mise en évidence de ces inclusions.

Enfin nous avons appliqué ces techniques à l'examen d'un certain nombre de cas qui seront consignés dans le chapitre des observations.

On ne s'accorde pas dans la désignation et l'interprétation qu'il faut donner à cette particularité morphologique que présentent les polynucléés dans certaines maladies. On les a désignés sous le nom de granulations basophiles, corpuscules de Döhle, plasmosomes, etc. Notre maître M. le Professeur Sabrazès propose, pour éviter toute confusion, le terme : enclaves basophiles des polynucléés neutrophiles; c'est l'expression que nous adopterons pour ces corpuscules dans notre travail inaugural.

Nous ne savons pas si la bonne volonté que nous mettrons à à ce travail suffira à donner les résultats désirés, mais si les données que nous réunirons pouvaient être utiles aux recherches futures, notre tâche sera largement récompensée.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La question des enclaves basophiles des leucocytes polynucléés dans la scarlatine et dans les maladies infectieuses en général est d'une date assez récente. Si nous écartons certaines publications dans lesquelles nous avons vu traiter « les inclusions cellulaires » en général, le travail de Döhle est le premier que nous rencontrons parlant des enclaves basophiles des leucocytes polynucléés neutrophiles.

Ce fut en novembre 1911 (*Zentralblatt für Bacteriologie*, Bd 61, H. 1-2) que Döhle publia les résultats de ses recherches qu'il avait faites depuis un an sur le sang des scarlatineux. Par des procédés de coloration dont nous parlerons dans un chapitre spécial cet auteur avait obtenu des résultats qu'il avait formulés de la façon suivante :

En utilisant les méthodes de coloration appropriées (la coloration est pour ces expériences un fait très important) on peut toujours trouver dans le sang des scarlatineux (au début de la maladie) des enclaves spéciales des leucocytes polynucléés. Ces enclaves ont comme caractères physiques d'être des petits corpuscules tantôt d'une forme ronde ou punctiforme, tantôt en forme de petits filaments droits, incurvés ou annelés. Nous verrons plus tard que plusieurs auteurs ont classé les enclaves d'après leurs formes et en ont fait trois groupes : Les enclaves allongées, les enclaves rondes et les enclaves floues. Cette classification nous paraît assez justifiée, car chacune de ces formes est, sinon spéciale, au moins prédominante dans une certaine maladie infectieuse.

Le principal caractère chimique de ces enclaves est d'être basophile. En effet, aucun auteur n'a réussi à les colorer avec des couleurs acides. Nous soulignons l'importance de ce fait, car c'est surtout sur leurs caractères chimiques qu'on a basé l'opinion sur la nature biologique de ces corpuscules.

Comme phénomènes particuliers qui de la part de la cellule accompagnent l'apparition des enclaves, nous pourrions noter la présence des cercles de protoplasma plus clair qui dans la cellule entourent les enclaves et que nous avons trouvé signalés dans le premier travail de Döhle. Malgré nos recherches nous n'avons pu trouver dans la littérature aucune théorie par laquelle on aurait tenté d'expliquer, par la voie physique ou chimique, ce changement passager du protoplasma.

Un point très important et très intéressant avait dès le début attiré l'attention de Döhle : c'est le moment de l'apparition, la durée et le moment de la disparition des enclaves.

Dans la première série de ses expériences (30 cas de scarlatine) Döhle avait constaté que l'apparition des enclaves dans les leucocytes polynucléés était très précoce. Il a été facile de les constater presque toujours à partir du troisième jour ; cependant cet auteur nous cite des cas où il avait trouvé des enclaves le premier jour de la maladie.

La durée de ce phénomène a été dans la scarlatine de quatre à six jours. Cependant cette durée a toujours dépendu de la gravité des cas et la moyenne de quatre à six jours n'est applicable qu'aux cas bénins. Dans un cas d'une gravité manifeste cette durée a été plus longue et nous trouverons plus tard des observations sur des cas où les enclaves ont persisté pendant plusieurs semaines.

La disparition des enclaves se fait toujours d'une façon progressive. Presque tous les auteurs ont constaté qu'au bout de six ou huit jours le nombre des enclaves dans un leucocyte commence à diminuer, pour disparaître complètement dans les premiers jours de la convalescence.

Parallèlement à la question de l'apparition et de la durée des enclaves nous traiterons la question relative au nombre

d'enclaves dans un leucocyte et au nombre de leucocytes qui en contiennent.

Déjà dans ses premières recherches Döhle avait remarqué que le nombre d'enclaves dans un leucocyte était loin d'être constant. Au début de la maladie (surtout dans la scarlatine) ce nombre est de 1 à 3, mais en pleine période de la maladie on peut facilement constater que beaucoup de leucocytes polynucléés contiennent 5 à 6 enclaves.

Dans notre revision des travaux sur cette théorie nous aurons l'occasion de revenir sur la question du nombre d'enclaves, mais ce ne sera que pour constater que ce nombre a toujours varié de 1 à 6, suivant la maladie et la gravité des cas.

Le nombre de leucocytes chargés d'enclaves dépend de deux facteurs : la maladie et le moment d'examen du sang.

D'après tous les auteurs, c'est la scarlatine qui est la maladie dans laquelle on a constaté la plus forte proportion de leucocytes chargés d'enclaves. Leur nombre, dans cette affection, monte très souvent jusqu'à 95 %. Cette proportion est très variable dans les autres maladies, mais elle est toujours inférieure à 95 %. Dans la tuberculose sans fièvre ce nombre peut descendre jusqu'à 10 %, mais dans ce cas ce pourcentage persiste pendant longtemps.

Mais toutes ces données que nous venons d'énumérer ne sont valables que pour la phase aiguë des maladies infectieuses. Dans les recherches que nous avons faites, nous avons pu constater que le nombre de leucocytes chargés d'enclaves allait en grandissant depuis les premiers jours de la maladie jusqu'à la phase aiguë, pour décroître ensuite et disparaître complètement dans les premiers jours de la convalescence.

Presque tous les auteurs sont d'accord sur ce fait qu'une rechute de la maladie n'occasionne pas la réapparition des enclaves, mais une complication pendant la phase aiguë peut prolonger sensiblement leur durée.

Dans le sang des cadavres on n'a jamais pu constater la présence des leucocytes avec des enclaves basophiles.

En terminant sa publication, Dölhe dit qu'il n'a pu trouver

dans la littérature aucun travail parlant du même phénomène. si ce n'est quelques travaux dans lesquels les différents auteurs rapportent plusieurs cas « d'inclusions cellulaires ». Nous verrons tout de suite que pour la plupart des cas il s'agit des cellules organiques et non des leucocytes.

Wechselmann et Hirschfeld (1908) parlent d'un cas aigu de leucémie myéloïde macro-lymphocytaire où ils avaient vu des enclaves basophiles, non seulement dans les leucocytes polynucléés, mais aussi dans les leucocytes mononucléés. Cependant, d'après leur description, ces enclaves n'avaient pas tous les caractères des enclaves basophiles dans la scarlatine.

Dans un cas d'œdème, May a parlé de semblables enclaves qu'il a trouvées non seulement dans les leucocytes polynucléés, mais aussi dans les leucocytes éosinophiles et dans les mastzellen.

Chez une personne atteinte d'anémie, avec augmentation de volume du foie et de la rate, Polizer (1908) avait trouvé des enclaves dans de gros mononucléés. Ces enclaves, de formes variables, étaient animées d'un mouvement amiboïde. Cet auteur les avait prises pour des morceaux de noyau.

Peu de temps avant la publication de Döhle, les inclusions basophiles dans la scarlatine ont été l'objet d'étude de deux auteurs : Bernhardt et Höfer (1911). Seulement, empressons-nous de le dire, ici il ne s'agissait pas des enclaves des leucocytes, mais des enclaves (ou des inclusions) dans des cellules de différentes glandes.

A plusieurs reprises, Bernhardt a constaté chez des scarlatineux la présence des « inclusions cellulaires » dans les cellules des ganglions lymphatiques.

D'après leur description, ces inclusions n'ont rien de semblable avec les enclaves basophiles que Döhle a trouvées dans le sang des scarlatineux. Döhle ajoute qu'il a trouvé également de pareilles « inclusions cellulaires » (des grains rouges) dans les préparations des glandes lymphatiques du pli inguinal.

Les recherches de Höfer ont porté sur des éléments cellulaires de la rate, des fausses membranes et des glandes lymphatiques

chez des personnes mortes de la scarlatine. Cet auteur avait réussi à trouver dans ces préparations des inclusions cellulaires, mais ici aussi il s'agissait de cellules organiques et non de leucocytes.

Ayant fait ses recherches principalement sur le sang des scarlatineux et ayant eu au début des résultats négatifs avec le sang de quelques autres malades, Döhle avait considéré ces enclaves comme étant un phénomène spécial à la scarlatine et leur avait donné une valeur de diagnostic pour cette maladie. Nous aurons l'occasion de revenir dans des chapitres suivants sur les théories relatives à l'étiologie et à la nature biologique de ces corpuscules.

Tels sont à peu près les résultats que Döhle avait publiés après un an de recherches sur le sang des scarlatineux.

Mais peu de temps après, nous avons vu apparaître une série d'articles dans lesquels les auteurs de différents pays ont présenté des données tout à fait nouvelles sur cette question.

Tout d'abord nous avons remarqué un groupe d'auteurs qui prétendent avoir trouvé des enclaves basophiles dans des leucocytes polynucléés, bien avant Döhle.

Barranikow, en Russie (1913), publie un article dans lequel il attire l'attention des hématologues sur son rapport au Congrès des médecins de la Russie du Sud et sur sa publication de juin 1910, dans laquelle il avait parlé de ses recherches sur 81 cas de scarlatine (250 cas de maladies infectieuses). Presque toujours il avait trouvé dans le sang des scarlatineux de trois à huit jours de nombreuses enclaves qui avaient la forme de « serpents et d'anneaux ».

De son côté Preisich (1912), en Allemagne, déclare avoir déjà trouvé de pareilles enclaves basophiles dans le typhus exanthématique et, lorsqu'il se préparait à les annoncer comme élément de diagnostic pour cette maladie, il les a trouvées aussi dans des cas de typhus abdominalis, scarlatine et anémie. Il a eu des résultats variables dans la tuberculose et des résultats négatifs dans la rubéole.

Farfel, en Russie, (1913), dit que, par ses relations scientifiques, il a depuis longtemps connu les enclaves basophiles. Lui-même a examiné plus de 100 cas de scarlatine et de cas de contrôle, et a trouvé des enclaves chaque fois au début de la scarlatine.

Les auteurs dont nous allons passer les travaux en revue ont presque tous eu pour but de vérifier les données sur les enclaves basophiles que nous avons vu exposer par Döhle.

Dans son premier travail (1912) Kretschmer dit qu'il a examiné, comme Döhle, 30 cas de scarlatine et a obtenu les résultats suivants : Les enclaves basophiles sont facilement constatables dans le sang des scarlatineux. Elles apparaissent tout à fait au début de la maladie pour disparaître à partir du quatrième jour. Cependant dans des cas plus graves on a pu les observer jusqu'au quinzième jour et dans un cas jusqu'au vingt-huitième jour.

Cet auteur souligne ce fait que l'apparition des enclaves dans le sang des scarlatineux est très précoce ; il a trouvé des enclaves chez un scarlatineux le jour même de l'exanthème.

Il reste ensuite le cas d'un nouveau-né dont la mère avait attrapé la scarlatine après l'accouchement. Le sang de la mère contenait de nombreuses enclaves et celui du nouveau-né en était exempt (l'enfant n'a jamais attrapé la scarlatine).

Kretschmer pense qu'on pourrait considérer ces corpuscules comme éléments de diagnostic de la scarlatine, car il avait eu des résultats négatifs avec presque tous ses cas de contrôle.

Dans ses 70 cas de contrôle il y avait des personnes bien portantes ; ensuite : diphtérie, tuberculose, syphilis, carcinome, bronchite, pneumonie, anémie, empyème, septicémie, ictère, blennorrhagie, coqueluche et sérum-exanthème. Les résultats de ses recherches dans ces 70 cas ont été franchement négatifs, sauf dans 4 cas où il avait constaté la présence des enclaves. Les cas positifs comptaient : un cas de tuberculose, deux cas de diphtérie avec empyème et un cas de pneumonie avec abcès des glandes du cou.

Kretschmer dit qu'il ne peut pas expliquer le cas de tubercu-

lose, mais pour les trois autres cas il pense que ce sont des complications retardées de la scarlatine.

Mais si les travaux de Döhle et de Krestchmer soutiennent, par leurs constatations presque analogues, la théorie spécifique « scarlatinaire » des enclaves basophiles, les expériences des autres auteurs sont loin de donner de pareils résultats.

Déjà Iskender Achmed (1912) annonce qu'il a trouvé des enclaves dans presque tous les cas de scarlatine de 3 à 10 jours, mais qu'il les a trouvées aussi dans d'autres maladies infectieuses : 10 cas de tuberculose avec fièvre ont donné des résultats positifs et dans 10 cas sans fièvre il n'en a trouvé que 5 positifs.

Les résultats ont été également positifs dans : 6 cas de typhus, 1 cas de méningite tuberculeuse et 3 cas d'érysipèle.

Cet auteur a obtenu des résultats négatifs dans 2 cas de pneumonie avec la rougeole, 2 cas de varicelle, 1 cas de dermatite, et chez 9 personnes bien portantes.

D'après ces résultats, Iskender Achmed nie la valeur spécifique des enclaves pour la scarlatine et pense que c'est un phénomène commun aux maladies infectieuses.

Les travaux anglais et américains que nous avons trouvés cités dans la seconde publication de Kretschmer ne pourront que soutenir très faiblement cette théorie, à savoir : que les enclaves basophiles sont un phénomène spécial à la scarlatine.

La première série de recherches de Nicoll et Williams (1912) a porté sur 61 cas de scarlatine et 25 cas de contrôle. Tous les cas de scarlatine ont été positifs, sauf les 6 cas où la maladie datait de plus de trois semaines.

Sur 25 cas de contrôle ils n'ont trouvé que 3 cas positifs : un érysipèle, une pneumonie chez une femme syphilitique, et une broncho-pneumonie avec la rougeole (pour ce dernier cas, ces auteurs pensent que c'est une scarlatine fruste).

Les cas de contrôle négatifs comprenaient : des personnes bien portantes, 12 rougeoles, 3 diphtéries avec le sérum-exanthème, une angine et 3 cas de roséole.

Plus tard, Nicoll a examiné 115 cas de scarlatine et 80 cas

de contrôle. Les 99 cas de scarlatine (au début) ont été positifs et les 16 cas où la maladie datait de plus d'une semaine ont été négatifs.

Un cas foudroyant de scarlatine (vingt-quatre heures) ne présentait pas d'enclaves.

Les cas de contrôle donnèrent des résultats très variables. Ont été franchement positifs : 8 cas d'érysipèle, 4 cas de typhus, 1 cas de syphilis, 1 cas d'empyème et 7 septicémies puerpérales.

Parmi les cas négatifs, Nicoll a noté : 6 cas de diphtérie, 23 cas de rougeole, 17 cas de roséole, 3 cas d'angine, 2 cas de coqueluche, 1 cas d'hypertrophie des glandes du cou et 1 cas de varicelle. Cependant cet auteur ajoute que, d'après la forme et le nombre d'enclaves, il a toujours réussi à distinguer la scarlatine des maladies qui lui ressemblent.

Ensuite Kretschmer cite les travaux de Kolmer qui a examiné 216 cas de scarlatine et de nombreux cas de contrôle. Tous les cas de scarlatine ont été positifs jusqu'au neuvième jour. Dans 6 cas il a trouvé des enclaves jusqu'à 44 jours.

Mais, au contraire de Nicoll, Kolmer a trouvé dans 50 cas de diphtérie un grand nombre avec des enclaves basophiles.

Les autres cas de contrôle ont donné des résultats variables. 30 cas de sérum-exanthème urticariforme ont été négatifs. Ont été également négatifs : 12 cas de rougeole et 1 cas de roséole. Sur 11 cas d'érysipèle, 7 ont été positifs ; 2 cas de pneumonie sur 5, et 1 cas de septicémie sur 2 ont été positifs. Sur 7 cas d'exanthème scarlatiniforme (après l'injection du sérum) 5 ont été positifs.

Après de pareils résultats, Kolmer pense que les enclaves basophiles ne peuvent pas avoir une valeur de diagnostic pour la scarlatine.

Kretschmer termine sa seconde publication par un exposé détaillé de ses expériences personnelles qu'il avait faites sur 110 cas de scarlatine et 170 cas de contrôle. Les cas de scarlatine ont été comme toujours tous positifs, sauf ceux de 4 malades dont le sang a été examiné au neuvième jour de la maladie. Cependant les cas graves ont ici aussi présenté des enclaves

jusqu'à la quatrième semaine de la maladie. Les expériences sur le sang des scarlatineux lui ont permis de constater un cas de récédive suivi d'une riche réapparition des enclaves et un cas où une complication (otite) a prolongé la durée des enclaves jusqu'à quatre semaines.

Il a trouvé des enclaves également dans quelques cas de scarlatine sans exanthème. Les enfants porteurs de ces enclaves ont été mis avec des scarlatineux, mais n'ont jamais manifesté des signes de vraie scarlatine.

Ses dernières recherches lui ont permis de constater de nouveau que le nombre d'enclaves dans un leucocyte ainsi que le nombre de leucocytes chargés d'enclaves dépend surtout de la phase de la maladie. Il lui est arrivé de trouver de nombreuses enclaves dans la phase aiguë de cas assez légers.

Ses premières recherches sur la diphtérie lui ont donné au début des résultats négatifs, mais encouragé par Kolmer il a continué ses recherches dans ce sens-là et a obtenu des résultats positifs dans 6 cas sur 27. Mais il insiste sur ce point que ces enclaves ne sont pas tout à fait pareilles à celles de la scarlatine ; c'était toujours de petits grains ronds et punctiformes au lieu d'avoir la forme « spirochétaire » (dans la scarlatine).

Il a ensuite examiné plusieurs cas de tuberculoses (pulmonaire, osseuse et cutanée), mais il n'a trouvé des résultats positifs que dans deux cas (enfants avec la tuberculose fébrile).

Les résultats ont été négatifs dans : 2 cas de méningite tuberculeuse, 1 cas de méningite suppurée, plusieurs cas d'anémie, 2 cas d'angine de Vincent, 1 empyème à staphylocoque.

Ont été également négatifs tous les cas de purpura, urticaire, chorée, tétanos du nouveau-né, kératite parenchymateuse, érythème noueux. Les pneumonies ont donné des résultats variables. Sur les 24 cas de Massini, un seul a été positif au point de vue des enclaves basophiles.

Parmi les cas de contrôle positifs il a noté : 4 empyèmes, dont 2 à streptocoque et 2 à pneumocoque, 2 cas d'abcès du cou, 2 cas de septicémie puerpérale à streptocoque, 2 cas de typhus abdominalis et 2 cas d'érysipèle.

En général, sur 170 cas de contrôle, il n'a pu trouver que 30 cas avec des enclaves basophiles. Toutes ces expériences personnelles lui permettent de penser qu'on peut accorder aux enclaves basophiles une valeur diagnostique pour la scarlatine, surtout dans les cas négatifs (une maladie fébrile sans enclave n'est jamais une scarlatine).

Profitant toujours des résultats de ses expériences, Kretschmer prétend que dans tous les cas d'otites et d'empyèmes on pourrait peut-être trouver une cause retardée de la scarlatine. Il souligne également le fait que les enclaves sont nombreuses et constantes dans les maladies à streptocoques (septicémie, érysipèle, empyème et scarlatine [?]) et à pneumocoques (pneumonie, péritonite), dont les agents ont des toxines non constatables par nos méthodes courantes.

Déjà dans cette première série de travaux nous avons vu la théorie de la spécificité des enclaves devenir moins stable, et dans les travaux ultérieurs nous verrons que Döhle même pense que les enclaves basophiles sont plus ou moins un phénomène commun aux maladies infectieuses, mais qu'on en peut toujours tirer des renseignements pour diagnostiquer la scarlatine.

Ses travaux que nous allons encore citer pour compléter notre Historique seront, d'après leurs résultats, presque identiques à ceux que nous venons de voir.

Dans ses nombreuses et minutieuses recherches qu'il a faites sur 150 malades, dont 114 scarlatineux, Brinchmann (1913) s'est surtout occupé du moment de l'apparition, de la durée et de la disparition des enclaves.

Les 114 cas de scarlatine ont tous donné des résultats positifs pendant la première semaine de la maladie, mais dans quelques cas graves la durée de la présence des enclaves a été prolongée jusqu'à six semaines. Il n'a jamais eu l'occasion de faire des recherches dans la phase d'inoculation, mais il a trouvé des enclaves dans la scarlatine avant l'exanthème.

L'examen du sang de 9 personnes bien portantes a donné des résultats négatifs, et dans 15 cas de diphtérie les enclaves

manquaient dans des cas légers. Cet auteur dit encore avoir trouvé des résultats faiblement positifs (5, 10 %) dans 3 cas de méningite cérébro-spinale.

Le nombre de cas examiné par Dychno (1913) est de 116. Nous y avons trouvé 42 cas de scarlatine qui ont été, comme d'habitude, tous positifs, et sur 14 cas de complication de scarlatine nous en avons trouvé 6 dans lesquels les enclaves ont été constatables pendant plusieurs semaines.

Dans ses cas de contrôle cet auteur n'a trouvé des enclaves que dans quelques-uns : de septicémie, de phlegmons et de polyarthrite rhumatismale. Cependant les autres nombreux cas de contrôle ont donné des résultats négatifs quoiqu'il y ait des maladies dans lesquelles les résultats ont été, chez d'autres auteurs, toujours positifs. Dans cette série nous trouvons des cas de diphtérie, typhus exanthématique, typhus abdominalis, appendicite, syphilis, pneumonie grippale, pneumonia crouposa, gangrène pulmonaire et mastoïdite.

À côté des travaux de Dychno nous placerons les recherches de Johanna Schwenke (1913) dont les résultats sont tout à fait opposés à ceux de Dychno. En effet, dans la série de recherches de Johanna Schwenke les 14 cas de pneumonia crouposa ont présenté des enclaves pendant les neuf premiers jours. Les résultats ont été également positifs dans : 3 cas de broncho-pneumonie, 1 cas de convalescence de coqueluche avec température, 2 cas d'empyème, 1 cas d'arthrite à pneumocoques (avec du pus) et 1 cas de péritonite à pneumocoques (avec du pus). Cependant les résultats ont été négatifs dans : appendicite, tuberculose pulmonaire, pleurésie tuberculeuse, anémie et méningite tuberculeuse.

Les recherches de Bongartz présentent par elles-mêmes un grand intérêt, car elles ont été faites surtout sur les enfants et les nourrissons. Cet auteur dit qu'il a toujours trouvé des enclaves dans la phase fibreuse des maladies infectieuses, et particulièrement dans les maladies à streptocoques. Il a observé surtout leur nombre dans un leucocyte et le pourcentage des leucocytes qui les contiennent et dit avoir vu des cas où les

enclaves se trouvaient dans presque tous les neutrophiles polynucléés.

Très nombreux et très variés sont les renseignements que nous avons pu trouver dans les travaux de Bèlak (1912). Cet auteur classe les enclaves en « nettes, pâles et floues ». Comme beaucoup d'autres, il pense que ce phénomène est commun à toutes les maladies infectieuses, mais que les maladies aiguës ont des enclaves « nettes » tandis que les maladies chroniques ont toujours des enclaves « pâles et floues ».

Les cas aigus dans lesquels il a trouvé des enclaves « nettes » ont été : scarlatine, pneumonie, diphtérie, angine, péritonite suppurée et tuberculose pulmonaire fébrile.

Les enclaves « pâles et floues » ont été trouvées par cet auteur dans : syphilis, ostéomyélite, carie, lymphome, coxite et mal de Pott.

La série de recherches de Bèlak a été complétée par des cas de : prurigo, hystérie, endocardite chronique, paralysie infantile, néphrite, *tænia solium*, ictère catarrhal, herpès zoster, chorea minor, bronchite chronique, carcinome, gangrène sénile, qui ont donné toujours des résultats négatifs.

Cependant notre attention a été attirée sur la façon par laquelle cet auteur a réussi à expliquer la présence des enclaves basophiles chez des personnes bien portantes. Au début de ses recherches il avait examiné le sang de 14 sœurs du service des scarlatineux et il fut très étonné de trouver des enclaves dans le sang de 4 de ces personnes qui, comme les autres, ne présentaient aucun signe d'une maladie quelconque.

Plus tard, dans une famille où une fillette était malade de la scarlatine, il examina le sang de tous les enfants et constata que le sang des enfants bien portants contenait presque autant d'enclaves que celui de leur sœur malade. La jeune fille étant morte, Bèlak procéda à l'autopsie et constata des traces manifestes d'une tuberculose latente. Aidé par cette découverte, il avait soumis les autres enfants à un examen plus minutieux et constata alors qu'ils avaient tous des lésions tuberculeuses discrètes et que la présence des enclaves chez eux était due au caractère bacillaire de leurs lésions.

Ces résultats lui permirent également de constater que les 4 sœurs du service des scarlatineux, qu'il croyait au début exemptes de toutes les maladies, étaient également porteurs de minimes lésions tuberculeuses.

Quant à l'opinion de cet auteur sur la nature biologique et l'étiologie de ces enclaves, nous la verrons dans les chapitres suivants.

Toutes ces statistiques nombreuses des différents auteurs avaient pour but de démontrer principalement qu'il est impossible de donner la valeur spécifique des enclaves à n'importe quelle maladie. Devant tant de preuves, nous avons vu Döhle renoncer complètement à sa première théorie de la spécificité des enclaves pour la scarlatine et admettre que c'est un phénomène commun à toutes les maladies infectieuses, mais le plus efficace et le plus constant dans la scarlatine.

Ainsi, dans les travaux qui vont suivre, nous allons voir presque tous les auteurs s'occuper très peu de la question de spécificité des enclaves, pour pouvoir orienter toutes leurs recherches vers l'étude de l'étiologie et de la nature biologique des enclaves.

Dans sa publication sur les enclaves des neutrophiles Pappenheim (1916), parlant spécialement de méthodes de coloration et surtout de la nature biologique de ces corpuscules, expose des opinions que nous retrouverons plus tard dans notre travail.

De leur côté, Lipmann et Hufschmidt, après avoir donné un court aperçu de leurs recherches où la scarlatine, la diphtérie, la pneumonie et l'anémie grave ont donné des résultats positifs, s'occupent surtout de prouver la valeur de la « théorie urobilino-gène » pour les enclaves basophiles.

Très intéressantes sont les recherches de Wagner (1916). Cet auteur s'était fait adresser (dans une région de l'Allemagne du nord) par ses confrères de nombreuses préparations du sang prélevé chez des malades atteints de différentes maladies infectieuses. Il a réussi dans la plupart des cas à différencier, d'après la forme des enclaves, le sang des scarlatineux du sang des autres malades.

La théorie du polymorphisme des enclaves a été surtout soutenue dans le premier travail de Rehder (1916). Après de nombreuses expériences, cet auteur divise les enclaves basophiles en deux grands groupes.

Le premier groupe comprend les enclaves dans la scarlatine que cet auteur nomme les « tryptochâtes » (« spirochâtes » de Döhle). Avec leur forme spéciale elles ont comme caractère particulier d'être nombreuses dans un leucocyte et d'avoir souvent une « crise » pour disparaître.

Le second groupe comprend les enclaves de toutes les autres maladies. Ceux-là ont des formes très variables et irrégulières et la valeur absolue et relative de leur pourcentage est inférieure à celle des enclaves dans la scarlatine.

En 1917, le Professeur Sabrazès publie dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux* un travail dans lequel il analyse les théories parues sur la question des enclaves basophiles. Parlant du travail de Nyfelgt Aage, le Professeur Sabrazès dit que l'expression aposome est mal choisie pour les inclusions basophiles : elle implique une connaissance exacte de la nature des corpuscules en question. Cet auteur les désigne sous le nom de plasmosomes basophiles, mais cette expression a été remplacée plus tard par le nom d'enclaves basophiles.

Les nombreuses recherches que nous avons vu mentionnées dans le travail du Professeur Sabrazès portent non seulement sur la scarlatine, mais aussi sur de nombreux cas de pneumonie, rougeole, diphtérie, tuberculose, etc. Les enclaves basophiles ont été constatées dans presque toutes les maladies infectieuses.

Les méthodes de coloration employées ont été : la coloration au bleu boraté (Manson) et le procédé personnel du Professeur Sabrazès (bleu de méthylène à 1 pour 500). Nous profiterons de toutes les indications sur la coloration que nous avons trouvées dans ce travail pour les rapporter dans notre chapitre sur la technique de coloration. Par ces procédés on ne peut confondre les produits de fragmentation nucléaire, beaucoup plus avides de bleu, avec les enclaves cytoplasmiques faiblement colorées.

La question de la nature biologique des enclaves basophiles

a été également traitée d'une façon scientifique. Nous la trouverons longuement exposée dans un des chapitres suivants.

Dans son second travail (paru en 1918 dans le même journal) le Professeur Sabrazès complète ses recherches sur cette question et s'occupe surtout d'un cas de maladie de Vaquez dans lequel il a trouvé des enclaves basophiles. Dans cette maladie le pourcentage des leucocytes chargés d'enclaves n'est pas grand ; il est à peine de 20 %. Le nombre d'enclaves dans un leucocyte est également peu élevé ; la moitié des leucocytes chargés ne contient qu'une seule enclave. Leur forme est ici très variable. Elles sont irrégulières, punctiformes, en strie, en bavure, souvent marginales et d'un bleu plus pâle que celui du noyau.

Dans les travaux des dernières années que nous avons eu l'occasion de parcourir, les auteurs se sont pour la plupart bornés à ne traiter que certaines particularités des enclaves dans les différentes maladies.

Ainsi Wahlisch et Mikulicz-Radeki (1921) se sont surtout occupés de diagnostiquer la scarlatine par la présence des enclaves leucocytaires et le phénomène de Schulz-Charlton. Dans des cas où la présence des enclaves basophiles ne permet pas de distinguer une scarlatine d'un érythème infectieux scarlatini-forme, ces auteurs recommandent d'injecter du sérum de convalescent ou du sérum humain normal, n'ayant pas plus de quelques semaines de date, au niveau de l'exanthème scarlatineux nettement formé ; celui-ci disparaît à cet endroit et ne se reproduit plus. Les sérums d'origine animale n'ont pas la même action. Les autres exanthèmes ne sont pas influencés par le sérum humain et, d'autre part, seul le sérum des scarlatineux à la période d'éruption est dépourvu de la faculté d'éteindre un exanthème scarlatineux tandis que les sérums provenant d'exanthème d'autre nature se comportent comme les sérums humains normaux.

Cette épreuve peut être mise en œuvre de deux façons : On peut chercher si l'exanthème en question s'éteint sous l'action du sérum normal (méthode directe) ou si le sérum du malade

atteint d'une éruption douteuse éteint un exanthème scarlatineux authentique (méthode indirecte).

Les deux auteurs n'ont utilisé que la méthode directe. En injectant dans le derme 0 cc. 5 de sérum au point où l'éruption est le plus marquée, ils ont toujours observé chez leurs scarlatineux le phénomène d'extinction, sauf dans un cas à évolution maligne. La méthode n'est pas utilisable dans les cas où l'exanthème pâlit rapidement. (Nous empruntons ces quelques lignes au compte rendu de P.-L. Marie, paru dans la *Presse médicale*, n° 57, 1921.)

Presque au même moment où nous préparions notre thèse, Policard et Accoyer ont fait à la Société médicale des hôpitaux de Lyon (24 janvier 1922) un rapport sur leurs recherches à propos des « corpuscules de Barranikow-Döhle ». Les constatations de ces auteurs ne font que soutenir l'idée principale de notre travail, à savoir que : les enclaves basophiles des polynucléés sont constatables dans la période de début de presque toutes les maladies infectieuses ; elles ont peut-être une prédisposition pour la scarlatine, mais elles n'ont une valeur absolue de diagnostic pour aucune maladie.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE

Faisons l'historique des explications pathogéniques et des données étiologiques sur ces enclaves. Nous adopterons l'ordre chronologique.

PREMIÈRE THÉORIE : *Action des toxines microbiennes.* — Dans ses premières recherches, l'attention de Döhle fut attirée sur les caractères histo-chimiques des enclaves et sur l'analogie qui existe entre ces corpuscules et les noyaux des neutrophiles. Fort de ces constatations Döhle avait pris (comme nous le verrons plus tard) les enclaves pour des fragments de noyaux. Mais du même coup se posait cette question : quelle est la cause de cette fragmentation des noyaux ?

Döhle prétendait que c'est l'action des toxines microbiennes qui devait occasionner la fragmentation nucléaire et donner naissance aux enclaves basophiles.

Cette théorie a été soutenue par un assez grand nombre d'auteurs ; à côté de Bongartz, Iskender et Bernhardt en Europe nous avons vu se ranger Cummins, Nicoll, Kingsley Polle et Glomset en Amérique et en Angleterre.

Dans son travail sur les enclaves basophiles, Bongartz établit une relation entre l'apparition de ces corpuscules et la phase aiguë de la maladie. Il constate que les enclaves apparaissent dans le commencement de la maladie, c'est-à-dire lorsque l'agent pathogène a toute sa virulence ; elles disparaissent lorsque les toxines commencent à faiblir, permettant ainsi aux noyaux de se défendre.

Cette théorie a été combattue par plusieurs auteurs, qui pensent que les enclaves, bien qu'elles soient basophiles, ne peuvent pas être prises pour des fragments des noyaux, car il y a des colorants (pyronine-vert de méthyle) qui ne colorent pas les noyaux et les enclaves de la même façon.

DEUXIÈME THÉORIE : *Action de la fièvre.* — Une autre opinion par laquelle on pourrait expliquer la fragmentation du noyau, c'est l'action de la fièvre.

En effet, Bongartz avait constaté que les enclaves manquaient toujours dans le sang des enfants qui n'ont jamais eu de fièvre. D'autre part, plusieurs auteurs ont rapporté des observations dans lesquelles les tuberculeux fébriles étaient presque toujours porteurs d'enclaves, tandis que les tuberculeux sans fièvre en avaient très rarement et dans une faible proportion (5 %).

Cette théorie a été surtout combattue par Kretschmer. Il pense, s'appuyant sur des observations, que la fièvre par elle-même ne peut avoir aucune influence sur les enclaves basophiles.

TROISIÈME THÉORIE : *Éléments phagocytés.* — C'est surtout à cause de leur forme « spirochétaire » que Döhle, dans sa seconde publication, avait considéré les enclaves comme étant des spirochètes phagocytés par des leucocytes polynucléés. Döhle a été encouragé dans cette opinion par l'analogie qui existe entre la scarlatine et la syphilis et surtout après les résultats qui ont été obtenus en injectant aux scarlatineux du novarsénobenzol.

Plusieurs auteurs, entre autres Brinchmann, Wagner, Isenhardt et Schmerensky, ont isolé et décrit la forme « spirochétaire » des enclaves (surtout dans la scarlatine), mais n'ont jamais pensé que ce sont des éléments phagocytés. Au contraire ils se sont toujours exprimés contre la nature exogène des enclaves, en les considérant comme éléments de réaction intra-cellulaire. Les enclaves n'ont du reste jamais la régularité morphologique des spirochètes.

QUATRIÈME THÉORIE : *Destruction cellulaire (Urobilinogénurie).*

— Dans leurs travaux sur les enclaves basophiles, Lipmann et Hufschmidt insistent surtout sur la possibilité de considérer les enclaves comme étant les débris des cellules détruites par la maladie et ensuite phagocytés par des leucocytes. Déjà Hirschfeld et Wechselsmann, dans leur travail sur la destruction cellulaire, constataient que c'est un phénomène constant dans les maladies infectieuses et c'est surtout d'après ces constatations que Lipmann et Hufschmidt ont formé leur opinion, disant qu'une grande partie de ces débris cellulaires est éliminée par les urines, mais qu'une faible partie est phagocytée par les leucocytes polynucléés et retrouvée dans le sang sous la forme des enclaves basophiles.

Dans sa critique de cette théorie Rehder dit que la destruction cellulaire se fait dans presque toutes les maladies infectieuses, mais qu'elle ne coïncide jamais avec l'apparition des enclaves. Au contraire, la destruction commence lorsque la présence des enclaves est déjà constatable dans le sang.

CINQUIÈME THÉORIE : *La dégénérescence du protoplasme non mûr (« basoplasmie »)*. — Cette théorie étant exposée dans le chapitre « La nature biologique des enclaves basophiles », nous n'en dirons ici que quelques mots. •

Certains auteurs, entre autres notre maître M. le Professeur Sabrazès (en France), Pappenheim (en Allemagne) et Kolmer (en Amérique), ont voulu expliquer la formation des enclaves par les changements qui s'opèrent dans la nature du protoplasme pendant la maturation de la série préneutrophile et neutrophile. En effet, durant leur étape prémyélocytique (formes de transition du myéloblaste au myélocyte mûr) les leucocytes ont un cytoplasme basophile originel. Dans les maladies infectieuses où une leucocytose toxique se produit, ces éléments basophiles s'arrêtent dans leur maturation, conservant plus ou moins de basophilie. Dégénérant alors, ils forment de petits corpuscules qui sont peut-être à éliminer et qui se présentent dans les neutrophiles polynucléés sous la forme d'enclaves basophiles.

Toutes les théories par lesquelles on avait voulu expliquer l'étiologie des enclaves basophiles ont été analysées d'une façon magistrale dans les travaux de Rehder.

Les résultats des recherches de Rehder (injection à l'homme de toxine diphtérique) peuvent être exprimés de la façon suivante :

1° Les réactions basophiles du protoplasme peuvent être constatées dans toutes les cellules de l'ordre myéloïde du sang entièrement normal. Dans la scarlatine, la leucocytose et le début des réactions à enclaves basophiles ne coïncident pas.

2° La durée des réactions est de un à deux jours ; elles arrivent après quatre à six jours d'incubation de la maladie (cela dépend d'ailleurs de la gravité des cas).

3° L'injection de sérum de scarlatineux convalescents (antitoxine ?) provoque une rapide disparition (un à deux jours) des réactions à enclaves lorsqu'il est poussé à dose massive dans les veines.

4° Les petites doses de toxines diphtériques occasionnent une réaction, mais les doses mortelles ne l'occasionnent pas. Il semble qu'avec des doses mortelles le protoplasme est tellement endommagé qu'il ne peut plus réagir. Ce retard de réaction est observé surtout dans le cas foudroyant de scarlatine et de diphtérie.

MM. Sabrazès, Bourret, Leger, dans l'intoxication expérimentale du cobaye par le plomb, ont fait même constatation au point de vue de l'apparition des hématies à granulations basophiles.

CHAPITRE III

LA TECHNIQUE DE COLORATION

« C'est la coloration seule qui expliquera le phénomène des enclaves basophiles ».

Si nous commençons notre chapitre par cette phrase de Bèlak, c'est parce que nous voulons souligner au début l'importance que presque tous les auteurs ont accordée à la technique de coloration pour mettre en évidence la présence des enclaves Barranikow-Döhle dans les différentes maladies infectieuses.

Et c'est dans ce chapitre que nous jugeons le plus opportun de dire que la coloration est peut-être la seule cause par laquelle on pourrait expliquer la découverte si tardive de ces corpuscules (les premières publications datent de 1911). En effet, comme le dit Kretschmer, il est d'usage que dans les laboratoires on traite les leucocytes par une coloration prolongée de Giemsa. Or, un pareil procédé colore très fortement les noyaux mais il colore en même temps, ou plutôt il imprègne dans une certaine mesure le protoplasme de la cellule, rendant ainsi presque invisibles les granulations qui s'y trouvent. Ainsi nous ne voyons presque jamais employer le Giemsa pour la coloration des enclaves basophiles, sauf dans le cas de Preisich qui prétend avoir réalisé de bons résultats avec le procédé de Giemsa, mais très peu prolongé.

Mais pour faire un exposé détaillé de tous les procédés qu'on avait mis en œuvre pour la recherche des enclaves basophiles, nous allons revenir à notre méthode du début, c'est-à-dire nous allons exposer toutes les méthodes de coloration d'après l'ordre chronologique de leur publication.

Dans son premier article sur les enclaves basophiles, Döhle consacre plusieurs lignes à la technique de coloration et mentionne deux procédés par lesquels il a obtenu les résultats publiés. Nous nous empresserons de dire que les deux procédés ont été au début assez compliqués et que Döhle lui-même les a simplifiés en soustrayant des agents chimiques dont la présence n'est pas indispensable pour les résultats de la coloration.

Les détails que cet auteur donne sur la première méthode sont les suivants :

Fixer la préparation à l'alcool à 90°.

Colorer dans un mélange de :

Eau distillée.....	100 parties
Bleu d'azur de Michaelis.....	6 —
Sucre réactif de Hoppe Seyler.....	2 —

Durée de la coloration 6-24 heures.

Rincer avec de l'eau.

Plus tard Döhle constata qu'avec ce procédé il pouvait éliminer le sucre réactif de Hoppe Seyler et colorer simplement avec du bleu d'azur de Michaelis à 6 pour 100.

Ce procédé ne colore presque pas le protoplasme et les enclaves sont colorées en bleu.

Le second procédé de Döhle est également très compliqué. Dans nos recherches sur la technique de coloration, nous n'avons trouvé que très peu d'auteurs qui s'en sont servis.

D'après les publications de Döhle ce procédé consiste à :

Fixer à l'alcool.

Colorer pendant plusieurs heures dans un mélange de :

Arscille dans la solution acide.....	} aa
Hématoxyline acide (Ehrlich).....	

Différencier dans l'alcool chlorhydrique (1 partie de HCl pour 60 parties d'alcool).

Laver à l'eau et colorer avec le même mélange pendant vingt-quatre heures,

Laver à l'eau ou (s'il reste trop de colorant) à l'alcool.

Les résultats obtenus par ce procédé sont presque identiques aux résultats obtenus par le premier procédé, c'est-à-dire que le protoplasme n'est presque pas coloré et les enclaves sont colorées en bleu.

Les grands défauts de ces procédés sont d'être assez compliqués et assez longs et nous ne serons pas étonné de voir plus tard presque tous les auteurs avoir recours aux procédés plus simples et surtout plus rapides.

Dans son premier travail, qui avait de peu de temps suivi la publication de Döhle, Kretschmer parle de deux méthodes de Döhle, mais il ajoute que pour ses recherches personnelles il a presque toujours eu recours au procédé de Manson.

Ce procédé, qui est un des plus simples et des plus rapides, consiste à colorer les préparations dans une solution de :

100 centimètres cubes de la solution bouillie de borax à 5 p. 100
2 grammes de bleu de méthylène

La durée de la coloration est de dix à trente secondes.

La coloration donne les globules rouges colorés en vert clair, les noyaux des leucocytes en bleu foncé et les enclaves basophiles en bleu un peu plus clair. Par ce procédé le protoplasma ne se colore presque pas.

Dans nos recherches personnelles dans le service et sous le contrôle de notre maître M. le Professeur Sabrazès nous avons réalisé de très beaux résultats avec le procédé de Manson et c'est le procédé que nous avons employé le plus souvent, après le procédé du Professeur Sabrazès, dont nous parlerons plus tard.

Il est à regretter que dans beaucoup de travaux qui ont suivi ces premières publications la technique de coloration ne soit indiquée que d'une façon insuffisante. Les méthodes sont, il est vrai, mentionnées presque toujours, mais les détails sur certains temps de la coloration (qui ont beaucoup d'importance pour ces recherches) manquent très souvent.

Ainsi dans un grand groupe de travaux des auteurs européens et américains, nous trouvons, dans le chapitre de coloration, de

simples indications: « nos préparations ont été colorées par Giemsa et May-Grünwald » (Bèlak) ou « pour nous la coloration la meilleure a été celle de Manson ».

Barranikow, dont le nom peut être placé à côté de celui de Döhle dans l'histoire des enclaves basophiles, avait aussi préconisé plusieurs méthodes.

En effet, cet auteur avait obtenu ses résultats en se servant au début de la solution de bleu de Unna (Unnas Blau). Plus tard il avait coloré ses préparations avec des solutions alcalines de bleu ou de vert et ensuite il se servait pour ses recherches surtout de sa propre composition d'azur.

Les auteurs russes se sont servis pour la plupart de la coloration de Manson exposée par Kretschmer.

Parmi les méthodes qui ont été employées par plusieurs auteurs nous citerons aussi celle de Pappenheim: nous l'avons trouvée décrite dans les travaux de Isenschmidt et Schmerensky.

Le colorant, qui est une spécialité de la maison Grübler (de Leipzig), est une solution phéniquée de vert de méthylène-pyrone d'après Pappenheim-Unna.

Le procédé de coloration est le suivant:

Les préparations sont séchées à l'air et fixées à l'alcool (éthylque ou méthylique) et laissées pendant deux heures dans la solution à la température de 37°.

Les résultats de la coloration sont: le protoplasma coloré en rose clair, les noyaux en violet foncé et les enclaves en rouge brillant (procédé de la double coloration).

Les auteurs ajoutent qu'ils employaient toujours ce procédé quand ils voulaient observer le polymorphisme des enclaves, mais pour les colorations plus fortes ils pensent que la coloration de Manson est la meilleure.

Dans les travaux de Pappenheim nous avons trouvé que cet auteur recommande aussi la coloration combinée May-Giemsa.

Le procédé de notre maître Sabrazès que nous avons employé dans la plupart des cas dans nos recherches personnelles nous a donné de très bons résultats et surtout dans les cas où nous voulions observer le polymorphisme des enclaves (scarlatine).

Le procédé est aussi recommandable par sa simplicité et pour sa rapidité de coloration.

Les préparations sont séchées à l'air (et fixées à l'alcool.)

On couvre la préparation avec une lamelle sur laquelle on a mis une goutte de la solution :

Eau distillée.....	500 parties
Bleu de méthylène.....	1 partie

Les noyaux sont colorés en bleu foncé et les enclaves en bleu pâle.

M. le Professeur Sabrazès donne les indications suivantes pour la coloration au bleu boraté (Manson):

Les préparations sont séchées et fixées à l'alcool.

La coloration au bleu boraté dure dix à vingt secondes.

Les préparations sont ensuite lavées à l'eau, séchées au buvard (et par agitation) et examinées au microscope.

Le protoplasma des polynucléaires n'est pas coloré ; les noyaux sont colorés en bleu foncé et les enclaves en bleu légèrement plus clair.

Les globules rouges sont colorés en vert clair.

CHAPITRE IV

OPINIONS SUR LA NATURE DES ENCLAVES

Certains auteurs se sont toujours abstenus de se prononcer d'une façon quelconque sur la nature des enclaves. Ne possédant pas de moyens suffisants pour les recherches de ce genre, ils ont dit que « la question de la nature des enclaves restait ouverte ». Mais plus tard ces auteurs admirent soit une théorie déjà émise, soit une opinion personnelle.

L'opinion si réservée de ce premier groupe sera peut-être plus justifiée lorsque nous ajouterons que les auteurs qui au début avait soutenu certaines théories sur la nature des enclaves, furent obligés d'y renoncer et d'en formuler de nouvelles. Nous nous empressons de dire que ce changement d'opinion n'a nullement diminué la valeur scientifique de leurs travaux. Entre autres, dans ce groupe, se trouve Döhle dont les publications sur les enclaves basophiles furent le point de départ de toutes les recherches ultérieures. Enfin nous pouvons dire que dans la littérature sur cette question nous avons pu isoler un groupe d'auteurs dont l'opinion sur la nature des enclaves est restée jusqu'à ce jour la plus probante. Nous pouvons citer à côté du Professeur Sabrazès, Pappenheim, Kolmer et d'autres.

Pour plus de clarté, nous allons exposer toute la discussion qui s'est engagée sur la nature biologique des enclaves basophiles depuis les premières publications de Döhle jusqu'à aujourd'hui.

Après avoir exposé les conditions dans lesquelles il avait obtenu ses premiers résultats dans les recherches des enclaves basophiles, Döhle consacre quelques lignes à la nature biologi-

que de ces enclaves. Nous dirons qu'il pense tout d'abord que ce sont là des fragments du noyau qui sont probablement toujours liés au noyau par des filaments invisibles. Son assertion s'appuyant sur les résultats obtenus avec différentes colorations des enclaves, il avait constaté qu'aucune couleur acide ne mordait sur les enclaves. Il avait remarqué au début que la même couleur ne colorait pas tout à fait de la même façon le noyau et les enclaves, mais il prétendait que cette « double coloration » provenait de ce fait que ces fragments avaient perdu dans une certaine mesure leurs qualités de chromatine normale, n'étant plus que très faiblement liés au noyau.

Cette « fragmentation » du noyau était attribuée à l'influence des toxines sécrétées par les agents provocateurs des maladies infectieuses. Quelques auteurs ajoutaient que cette « fragmentation » cessait et que les enclaves disparaissaient dès que l'action toxinique commençait à faiblir (ce qui permettait au noyau de résister aux attaques du poison).

Il est incontestable que cette idée paraît à première vue très logique et c'est probablement pour cette raison que nous voyons au début beaucoup d'auteurs se rallier à elle. Dans son travail sur les enclaves basophiles, Iskender Achmed les définit des fragments du noyau et explique leur formation de la même façon que Döhle.

Parmi les travaux de cette époque (1913) nous trouvons ceux de Bongartz et ensuite de Bernhardt où les enclaves sont toujours considérées comme étant des fragments du noyau. Nous citerons aussi les travaux de Brinchman qui, au début, avait pris les enclaves pour des éléments nucléaires, mais qui, plus tard, avait abandonné cette opinion pour se rapprocher de celle de Sabrazès, de Pappenheim etc. Nous ajouterons encore que la théorie nucléaire des enclaves a été très soutenue par les auteurs anglais et américains, comme nous avons pu le constater d'après les travaux de Nicoll, Cummins, Granger et K. Polle et Glomset.

Cette opinion, quoique assez logique, a été dès le début très contestée par un groupe d'auteurs. Mais ces derniers, toujours attaquant la théorie nucléaire, n'osaient pas se prononcer d'une

façon définitive sur la nature des enclaves ; ils prétendaient que cette question devait rester pendant un certain temps ouverte sans qu'on pût formuler une opinion définitive. Dans ce groupe nous avons vu se ranger, à côté de Kretschmer, Johanna Schwenke et d'autres.

Mais peu de temps après sa première publication, Döhle publia son second travail dans lequel il avait complètement changé d'opinion sur la nature des enclaves. Ayant rencontré toute une série de préparations dans lesquelles les enclaves se présentaient en forme de filaments plus ou moins longs et incurvés, il avait émis l'idée que ces enclaves étaient des spirochètes (agents pathogènes de la scarlatine ?) phagocytés par des leucocytes polynucléés. Il fut encouragé dans cette opinion par l'analogie qui depuis longtemps existe entre la scarlatine et la syphilis (réaction de Wassermann positive) et surtout depuis les travaux de Lenzmann qui avait réussi à influencer la scarlatine par les injections d'arsénobenzol. Citant les travaux de Levaditi et de von Bernhardt qui avait réussi à inoculer la scarlatine au singe, Döhle pense que la théorie spirochéttaire des enclaves pourrait expliquer l'immunité acquise après une première atteinte de scarlatine, et que d'après la présence des enclaves on pourrait pendant la maladie ajouter à la valeur de diagnostic celle de pronostic.

Mais si la théorie nucléaire des enclaves, émise par Döhle dans son premier travail, avait été admise par beaucoup d'auteurs, la théorie spirochéttaire n'a pas trouvé beaucoup de partisans. C'était surtout l'école russe qui soutenait cette opinion et, avec Döhle, nous voyons Barranikow parler des « Scharlach-spirochätose ».

La plupart des auteurs refusent aux enclaves une origine étrangère à la cellule, mais s'expriment toujours d'une façon assez vague sur la nature de ce genre d'inclusions. Ainsi nous voyons Johanna Schwenke dire que c'est probablement « une réaction du système sanguin contre le poison de la maladie ». De son côté Kretschmer, dont les travaux sur les enclaves basophiles se rapprochent le plus de ceux de Döhle, et qui au

début s'était abstenu de se prononcer sur la nature des enclaves, pense maintenant que « c'est un produit de réaction contre la toxine des microbes ».

Comme un peu plus précise pourrait être considérée l'opinion de J. C. Schippers et Cornelia de Lange, de Rosanof et de Kolmer (en Amérique). Ces auteurs ayant au début dirigé leur attention principalement sur le rôle des streptocoques qui intervient si souvent au cours de la scarlatine dans l'apparition des enclaves, pensent que c'est une action cellulaire contre le poison des streptocoques.

À côté de l'opinion de Johanna Schwenke nous pourrions ranger celles de Massini, de Isenschmidt et Schmerensky, car ces auteurs concluent de leurs travaux que les enclaves sont une réaction cellulaire « de signification encore inconnue. »

Mais nous nous arrêterons surtout à l'opinion de notre maître M. le Professeur Sabrazès et à celle de Pappenheim. Ces auteurs exposent leur théorie de la façon suivante :

Dans la vie des leucocytes il y a dans le protoplasma plusieurs phases : Une étape de « basoplasmie » vers une seconde étape d' « oxyplasmie ». Si pendant cette maturation du protoplasma survient une leucocytose toxique, les éléments non mûrs (« le protoplasma basophile ») dégénéreront et formeront des conglobations qui seront à éliminer.

M. Sabrazès pense qu'il s'agit de restes de cytoplasme basophile restés indifférenciés par suite d'un trouble dans l'évolution du myéloblaste et du myélocyte vers le polynucléé. Cette opinion, dont la valeur scientifique est incontestable, est la seule par laquelle on pourrait expliquer la présence des enclaves dans presque toutes les maladies infectieuses, car dans la plupart des opinions précédentes les enclaves devraient être dues à un seul microbe (spirochète, stéptocoque).

Il nous reste à citer encore une théorie qui a été soutenue par Hirschfeld et Wechselmann et surtout par les travaux de Lipmann et Hufschmidt. L'attention de ces auteurs fut attirée sur ce phénomène, que presque dans toutes les maladies infectieuses (maladies fébriles) il s'opérait une destruction cellulaire.

Une grande partie de ces débris cellulaires passe dans les urines, mais ces auteurs pensent qu'il y a toujours une partie qui est englobée par des leucocytes et qui se présente sous la forme des enclaves basophiles.

CHAPITRE V

EXPÉRIENCES SUR LES ANIMAUX

Dans le même article dans lequel il expose sa découverte, Döhle nous communique les résultats de ses premières expériences sur les animaux. Comme presque toutes ses recherches étaient orientées vers les différents cas de scarlatine, toutes ses expériences avaient pour but d'obtenir quelque « réaction cellulaire » chez des animaux soumis à l'action des éléments de scarlatine (Scharlachmaterial). Pour ses expériences il avait choisi les souris blanches, les cobayes et les lapins. Il injectait à tous ces animaux du sang de scarlatineux, mais les résultats furent franchement négatifs. En dépit de méthodes très minutieuses, il n'avait jamais réussi à trouver des enclaves basophiles dans le sang de ces animaux.

Il est à regretter que l'auteur ne donne pas de détails et les circonstances dans lesquelles il fit ses premières expériences. Nous n'avons pu trouver aucune explication pour ses premiers insuccès ni aucun pronostic pour ses recherches ultérieures.

Les expériences de Kretschmer furent relativement plus fructueuses ; mais ce n'est qu'après de très nombreuses recherches qu'il obtint quelques résultats, car au début il avait eu les mêmes insuccès que Döhle. Il a vacciné avec du « Scharlachmaterial » les souris blanches, les lapins, les cobayes et les singes, mais il n'a jamais pu trouver des enclaves dans le sang de ces animaux. L'explication de ces insuccès a paru assez difficile, et l'auteur, sachant que ces animaux avaient de fortes granulations dans leurs leucocytes — ce qui gênait beaucoup la

recherche des enclaves — continua ses expériences sur les chiens et les chats dont le sang se prêtait mieux à ces recherches.

A six chiens qu'il avait pris pour ses expériences il avait injecté des doses mortelles de toxine diphtérique. Quatre de ces animaux présentèrent alors dans leur sang des leucocytes avec de toutes petites enclaves, tandis que les deux derniers chiens qui avaient reçu en même temps du sérum antidiphtérique (et qui ne sont pas tués par la toxine diphtérique) ne présentaient pas d'enclaves dans leur sang.

On pourrait dire que ce sont les seuls résultats positifs enregistrés par cet auteur, car les autres expériences n'aboutirent pas.

Il injecta ensuite des cultures de streptocoques aux chiens et aux chats, mais les résultats furent également négatifs avec des cultures qu'avec des streptocoques tués.

Poursuivant toujours ses expériences, l'auteur injecta aux mêmes animaux (chiens et chats) de la tuberculine, du poison de cobra, des cultures tuées de bacille paratyphique et du sang de scarlatineux, mais les résultats furent toujours négatifs.

Le sang d'un chien auquel il avait donné un abcès stérile (injection d'huile de térébenthine) n'a jamais présenté des leucocytes avec des enclaves.

Soutenant l'opinion de Kretschmer, à savoir que les chiens étaient les animaux les mieux choisis pour la recherche des enclaves, J. C. Schippers et Cornelia de Lange injectèrent à un chien des cultures de streptocoques d'un scarlatineux et trouvèrent des enclaves dans le sang de ce chien. Ces auteurs pensent que les succès de Kretschmer avec les cultures de streptocoques sont dus probablement aux doses insuffisantes, car les doses mortelles de la toxine diphtérique ont donné des résultats positifs,

Dans les travaux des auteurs américains nous n'avons pu que trouver l'expérience de Kolmer qui, comme Kretschmer, avait injecté des streptocoques à un lapin sans obtenir aucun résultat positif.

Cependant, plus tard, la valeur des expériences de Kretschmer a été très contestée par les recherches de Rehder.

En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre sur l'étiologie des enclaves, cet auteur avait constaté que les petites doses de toxine diphtérique étaient les seules capables d'occasionner une réaction du protoplasma, mais que les doses mortelles ne l'occasionnaient jamais. Il pense qu'avec les doses mortelles le protoplasma est tellement endommagé qu'il ne peut plus réagir. Les traces de dégénérescence protoplasmique qu'on y constate doivent être considérées comme des lésions définitives et non comme des réactions passagères.

Nous pensons que cette opinion pourrait être également valable pour les expériences de Schippers et Cornelia de Lange qui se sont servis de doses mortelles de streptocoques pour trouver des enclaves dans le sang d'un chien.

CHAPITRE VI

RECHERCHES dans les HOPITAUX de BORDEAUX NOS EXPÉRIENCES PERSONNELLES

La plupart des recherches que nous avons faites, notre maître M. le Professeur Sabrazès et nous-même, l'ont été avec les deux techniques suivantes qui nous paraissent donner les meilleurs résultats.

1° Après fixation à l'alcool, bleu boraté concentré rapide (10 à 20 secondes).

2° Sur des frottis desséchés, procédé post vital de M. le Professeur Sabrazès, au bleu de méthylène à 1 pour 500 entre lame et lamelle.

Voici quelques-uns des nombreux cas examinés par ces procédés :

OBSERVATION I

R. B. . . , quarante-huit ans, atteinte de leucémie myéloïde chronique.

Le sang a été examiné à deux reprises : *ante mortem* et *post mortem*.

L'examen *ante mortem* a été pratiqué peu de temps avant la mort. Les enclaves ont été trouvées dans 16 % de leucocytes polynucléés.

Les myélocytes neutrophiles en présentaient aussi. Ces constatations dans la leucémie myéloïde sont intéressantes parce qu'elles pourront contribuer à expliquer le mécanisme de production des enclaves.

L'examen du sang collecté *post mortem* a été négatif.

OBSERVATION II

A. P. . . , quarante-trois ans, atteint d'érysipèle de la face.

La recherche des enclaves a été faite plusieurs fois pendant la mala-

die. Les polynucléaires neutrophiles ont été trouvés chargés d'enclaves dans une assez forte proportion (40 %).

La forme des enclaves est assez variable : punctiforme, en strie, très souvent bâtonnoïdes. Plusieurs enclaves sont envacuolées. Le nombre d'enclaves contenues dans un leucocyte est de 1 à 2.

OBSERVATION III

B. G. . . , vingt ans. Entre à l'hôpital avec une angine diphtérique suspecte.

A son entrée à l'hôpital le malade présente dans son sang de nombreux leucocytes polynucléés (32 %) chargés d'enclaves.

Les enclaves sont petites, punctiformes et très pâles.

OBSERVATION IV

C. C. . . , trente-trois ans. Le malade est entré à l'hôpital avec la scarlatine et un phlegmon de l'avant-bras incisé.

La recherche des enclaves basophiles a été pratiquée plusieurs fois et a donné toujours des résultats positifs.

OBSERVATION V

L. D. . . , vingt ans. La malade a présenté tous les signes d'une méningite toxique à la suite du traitement par novarsénobenzol. La réaction de Wassermann est positive dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Dans 21 % de neutrophiles polynucléés on constate de petites enclaves basophiles floues et irrégulières.

OBSERVATION VI

C. U. . . , vingt-huit ans. La malade présente tous les signes cliniques d'une tuberculose pulmonaire en évolution.

Le sang de cette malade a été examiné à plusieurs reprises. Malgré

son état fébrile nous n'avons pu trouver dans son sang qu'une très faible quantité de neutrophiles polynucléés chargés d'enclaves.

Nous pourrions relever un grand nombre de cas d'examens de ce genre pratiqués par notre maître, M. le Professeur Sabrazès, mais ils seront communiqués plus tard.

En plus des expériences sur le sang frais, notre maître M. le Professeur Sabrazès avait fait de nombreuses recherches d'enclaves dans les préparations du sang datant de plusieurs années. Il s'agissait du sang provenant de personnes atteintes de différentes maladies infectieuses.

Ces préparations ont été traitées comme d'habitude, c'est-à-dire fixées à l'alcool et colorées au bleu de méthylène à 1 pour 500. Les enclaves ont été alors trouvées non seulement dans des cas de maladies infectieuses, mais également dans des cas de rage humaine (M. le Professeur Sabrazès publiera ces derniers cas).

La coloration de Manson donne ici des résultats moins bons que le procédé du Professeur Sabrazès. Les frottis doivent être étalés et la quantité de bleu juste suffisante.

Malgré toute notre attention nous n'avons pu, dans les travaux que nous avons parcourus, trouver aucune mention sur les recherches des enclaves basophiles dans la malaria.

Nous sommes très heureux de pouvoir combler cette lacune dans notre travail inaugural par les résultats des longues et minutieuses recherches faites dans de nombreux cas de malaria par M. le Professeur agrégé Dupérié.

Dans ce travail inédit nous avons trouvés étudiés presque tous les cas possibles à envisager. Le sang des paludéens a été examiné avant, pendant et après l'accès fébrile. La relation a été établie entre la présence des enclaves et celle des parasites et un pourcentage très détaillé a été marqué pour tous les groupes. Ce travail est également complété par quelques lignes parlant de l'influence du traitement quinquique sur les enclaves basophiles :

« Les enclaves basophiles des neutrophiles ont été recherchées dans le sang de 123 paludéens. Il s'agissait pour la très grande

majorité des soldats rapatriés de l'armée de Macédoine, atteints de paludisme depuis deux ans (paludisme secondaire, selon la terminologie en cours).

« La recherche des enclaves basophiles a été positive dans 100 cas. Chez 42 sujets, leur présence a été constatée au premier examen dès leur entrée à l'hôpital (avec [23] ou sans [19] hématozoaires dans le sang) : 27 sujets étaient en cours d'accès : de ces derniers 24 étaient porteurs de parasites, alors que chez 3 on n'a pu en découvrir. Dans 4 cas, c'est en apyrexie au cours de la cure quinqué que les enclaves ont été constatées. Elles ont enfin été trouvées chez 27 paludéens quittant l'hôpital ; 13 d'entre eux ont dans un délai plus ou moins prolongé fait de nouveaux accès fébriles.

« La recherche des enclaves a été négative chez 23 paludéens. D'un groupe de 8 malades où il y avait 3 porteurs d'hématozoaires et 5 sans parasites, 2 des premiers et 4 des seconds sont devenus positifs. Dans un autre groupe 2 étaient en cours d'accès et 13 en fin de traitement ; de ces derniers 2 sont redevenus positifs à l'occasion d'un accès fébrile.

» Dans 1 seul cas nous avons vu les enclaves, présentes dans le sang d'un paludéen à son entrée à l'hôpital, disparaître après la cure quinqué.

» De cette statistique on peut conclure que les enclaves basophiles des neutrophiles sont fréquentes dans le paludisme (95 %). Les porteurs d'hématozoaires sont plus aptes à en présenter (47 %), mais elles peuvent se rencontrer en l'absence de parasites et à la fin d'un traitement quinqué sévère. Dans ce dernier cas la persistance des enclaves peut faire prévoir le retour des accès (48 %).

» Plus de 50 % des paludéens sans enclaves en présentent à l'occasion d'un accès fébrile.

» Le traitement quinqué semble provoquer momentanément la disparition des enclaves dans un nombre médiocre de cas (7,3 % au maximum). Si les enclaves basophiles sont relativement peu nombreuses dans les neutrophiles des paludéens apyrétiques (4 à 6 %) on les trouve beaucoup plus abondantes chez les

paludéens porteurs de parasites ou en accès fébriles. Chez ces derniers le pourcentage des neutrophiles à enclaves a atteint 29, 58 et jusqu'à 95 %. Les neutrophiles à faible lobulation nucléaire (forme I 1/2, II, III de l'image d'Arneth) sont ceux qui sont le plus souvent trouvés chargés d'enclaves basophiles. La coloration employée a été la solution de bleu de méthylène à 1 pour 500 du Professeur Sabrazès. »

CONCLUSIONS

Les enclaves basophiles des leucocytes polynucléés peuvent être trouvées dans presque toutes les maladies infectieuses et surtout dans la phase aiguë de ces maladies. Chez des personnes bien portantes ou atteintes d'une maladie non infectieuse (anémie) la présence de ces corpuscules peut être expliquée par la répercussion éloignée d'une maladie infectieuse quelconque.

La découverte de ces enclaves a été faite par Döhle en Allemagne en 1911 (surtout dans la scarlatine), mais en Russie Barranikow en avait parlé dans une publication locale déjà en 1910; aussi plusieurs auteurs appellent-ils les enclaves basophiles : les corpuscules de Barranikow-Döhle.

Dans les maladies aiguës le pourcentage des leucocytes chargés d'enclaves peut monter jusqu'à 93 % et le nombre d'enclaves dans un leucocyte de 5 à 6; dans les maladies chroniques ce pourcentage est autour de 10 % et le nombre d'enclaves dans un leucocyte de 1 à 2.

La forme de ces enclaves est très variable et dépend surtout de la maladie. Dans la scarlatine on a isolé la forme « spirochétairé » et « triptochétairé » (à trois spires); dans les autres maladies, la forme est moins nette et plus variable.

Parmi les nombreuses méthodes de coloration nous avons surtout employé le bleu boraté et particulièrement le procédé de notre maître, M. le Professeur Sabrazès, au bleu de méthylène à 1 p. 500 en coloration post vitale sur frottis desséché sous lamelle bien appliquée.

Les théories sur l'étiologie et la nature biologique de ces corpuscules ont été également très nombreuses. Nous pensons que l'opinion la plus justifiée a été celle soutenue par notre maître

M. le Professeur Sabrazès en France, Kolmer en Amérique et Pappenheim en Allemagne. Ces auteurs pensent que ces enclaves sont des résidus de cytoplasme basophile insuffisamment différencié du fait de la maladie infectieuse.

Les expériences sur les animaux n'ont pas donné jusqu'à présent des résultats satisfaisants.

Il n'est pas possible de considérer ces corpuscules comme spécifiques pour n'importe quelle maladie. Cependant leur forme un peu spéciale dans la scarlatine et leur présence constante dans cette maladie peuvent leur donner une valeur de diagnostic différentiel entre les cas où il s'agit de scarlatine et les cas des maladies qui lui ressemblent et qui n'ont pas d'enclaves (rubéole, érythème toxique, etc.). Il y aurait lieu de rechercher la présence d'enclaves basophiles dans les leucocytes des sujets atteints de « quatrième maladie ».

Nous pensons que l'étude des enclaves basophiles des leucocytes polynucléaires dans les maladies infectieuses demande à être poussée plus loin ; elle contribuera peut-être à faire progresser quelque peu nos connaissances sur l'étiologie et la pathogénie assez obscures de beaucoup de maladies.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

D^r J. SABRAZÈS.

Vu :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 21 mars 1922.

Le Recteur de l'Académie,

R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. DÖHLE. — *Zentralblatt für Bacteriologie*, Bd LXI, 1911.
2. — *Zentralblatt für Bacteriologie*, Bd LXV, 1911.
3. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1912, N. 30.
4. KRETSCHMER. — *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1912, N. 11.
5. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1912, N. 46.
6. PREISICH. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1912, N. 16.
7. HARICHAUSEN. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1912, N. 34.
8. NICOLL et WILLIAMS. — *Arch. of Pediatrics*, XXIX, 7.
9. NICOLL. — *Arch. of Pediatrics*, XXIX, 6.
10. KOLMER. — *Americ. Journ. of Diseases of Children*, 1912, N. 1.
11. ISKENDER ACHMED. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1912, p. 1232.
12. FRÜNKEN-HALLE. — *Ref. in Münch. med. Wochenschrift*, 1912, N. 34.
13. BONGARTZ. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1912, N. 43.
14. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1913, N. 12.
15. GLOMSET. — *The Journ. of Infec. Dis.*, 1912, vol. II, N. 3.
16. WECHSELMANN et HIRSCHFELD. — *Zentralblatt für klin. Med.*, Bd 66.
17. MAY. — *Arch. für klin. Med.*, Bd 96.
18. POLIZER. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1908, Bd 96.
19. BERNHARDT. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1911, N. 17 et 23.
20. HÖFER. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1911, N. 23.
21. BĚLAK. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1912, N. 52.
22. GROMSKI. — *Pregled predagalsgasy*, 1912, N. 4.
23. JOHANNA SCHWENKE. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1913, N. 14.
24. CUMMINS. — *The Journ. of med. Research*, 1913, vol. XXVII, N. 4.
25. J. C. SCHIPPERS et CORNELIA DE LANGE. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1913, N. 12.
26. BARRANIKOW. — *Russky Wratch*, 1913, N. 5.
27. DYCHNO. — *Wratchebnaja Gazeta*, 1913, N. 6.
28. PAPPENHEIM. — *Folia Hæmatologica*, Arch. Bd XV.
29. GORDON. — *Russky Wratch*, 1913, N. 31.
30. J. GRANGER et C. K. POLE. — *Brit. Journ. of Child. Dis.*, Janvier 1913.

31. AMATO. — *Sperimentale*, 1914, N. 67.
32. BRINCHMAN. — *Tidskrift for den norske laege foring*, 1913, N. 13.
33. BRINCHMANN. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 1913, N. 28.
34. MAS y MARGO. — *Revista Valenciana de Ciencias medicas*, 1914, N. 328.
35. OTCHKIN. — *Woprossi nautchnoj medecini*, 1914, N. 7.
36. EWAN (Max). — *Journ. of Path. and Bact.*, 1914, v. XVIII.
37. POLE. — *Brit. Journ of Child. Dis.*, v. 10.
38. FARFEL. — *Wratchebnaja Gazeta*, 1913, N. 81.
39. MASSINI. — *Med. Klin.*, 1913, N. 42.
40. ISENSCHMISDT et SCHMERENSKY. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1914, N. 26 et 39.
41. REHDER. — *Deutsche Arch. für klin. Med.*, Bd CXVIII, N. 1.
42. — *Deutsche Arch. für klin. Med.*, Bd CXXIV, N. 3-4.
43. LIPMANN. — *Munch. med. Wochenschrift*, 1913, N. 24.
44. ROSANOF. — *Arch. für. Kinderheilkunde*, 1914, Bd CXXII.
45. LIPMANN et HUFSCHMIDT. — *Zentralblatt für in. Med.*, 1913, N. 15.
46. WAGNER. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1916, N. 28-29.
47. SABRAZÈS. — Enclaves basophiles des polynucléaires. *Gazette hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 27 juillet 1917.
48. — Euclaves basophiles des polynucléaires. *Gazette hebd. des Sc. méd. de Bordeaux* 20 janvier 1918.
49. — Les hématies à l'état pathologique. *Traité du sang* (Gilbert-Weinberg). Baillièrre et fils, éditeurs, 1913-1914.
50. — L'Hématie. *Journ. méd. français*, 1900.
51. SABRAZÈS, BOURRET et LEGER. — Granulations basophiles des hématies dans l'intoxication du cobaye par le plomb et dans le saturnisme chez l'homme. *Revue de physiol. et de pathol.*, novembre 1900.

